Der Einfluss von Trispuffer (Trishydroximethylaminomethan, THAM) auf das Hirnstrombild und die Hirndurchblutung bei Spontanatmung und bei künstlicher Beatmung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Friedhelm Jungmann

Saarbrücken

1973

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität
des Saarlandes
Direktor: Professor Dr.med.F. Loew

Der Einfluss von Trispuffer (Trishydroximethylaminomethan, THAM) auf das Hirnstrombild und die Hirndurchblutung bei Spontanatmung und bei künstlicher Beatmung

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von
Friedhelm Jungmann
geb. am 2.6.1946 in Hüttersdorf/Saar

Dekan: Professor Dr. H. Kulenkampff
Referent: Professor Dr. H. Palleske

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 7. Mai 1973 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
DIE IN DER LITERATUR BESCHRIEBENEN WIRKUNGEN VON TRIS	4
1. Verteilung und Ausscheidung	4
2. Elektrolyte	4
3. Atmung	5
4. Herz und Kreislauf	5
5. Cerebraler Kreislauf und ZNS bei apnoischer Oxygenation	5
6. Beeinflussung von Enzymaktivitäten, Glucosekonzentration, Nebennieren und Schilddrüsenhormonen	6
7. Toxische Wirkungen	6
METHODIK	8
1. Versuchsserie	8
2. Versuchsserie	9
ERGEBNISSE (mit Abb.)	1o
1. Versuchsserie	1o
2. Versuchsserie	14
DISKUSSION	26
ZUSAMMENFASSUNG	32
SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS	33

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542718_0036

EINLEITUNG

Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes können zu schwerwiegenden Komplikationen neurochirurgischer Krankheitsbilder führen. Sie sind Zeichen der metabolischen und/oder respiratorischen Dekompensation, Zeichen einer Störung der Homöostase. Größere Abweichungen vom Säure-Basen-Gleichgewicht sind nicht mit dem Leben vereinbar und verlangen nach rascher Erkennung und Behandlung. Neben den altbekannten Puffersubstanzen Natriumbikarbonat und Natriumlaktat hat seit 1961 Trispuffer Eingang in die Behandlung der Acidose gefunden. Zur Acidosebehandlung wird er beim diabetischen Coma, beim Atemnotsyndrom der Neugeborenen, in der Reanimation, nach ausgedehnten Verbrennungen, bei apnoischer Oxygenation während Bronchoskopie benutzt.

Nach Hirnoperationen kommt es gewöhnlich zu einem lokalen Ödem und zu Zirkulationsstörungen, die zu einer hypoxämischen Lactatacidose führen können. Insbesondere führen jedoch schwere Schädel-Hirn-Traumen zu cerebralen Stoffwechselstörungen. Das konsekutive Hirnödem führt zur Erhöhung des Schädelinnendruckes und damit zu einer Durchblutungsminderung. Der daraus resultierende Sauerstoffmangel verstärkt die Acidose und damit das Hirnödem. Es kommt zu einem circulus vitiosus.

Es liegen eine große Anzahl von Publikationen über die Wirkung von Trispuffer vor. Trotz der gewonnenen Erkenntnis, daß Trispuffer eine deutliche Wirkung auf das Atemzentrum hat, ist seine Wirkung auf das Gehirn und den Hirnkreislauf bisher

nicht untersucht worden.

Als Protonenakzeptor, der in nicht dissoziiertem Zustand auch in die Zelle eindringt, vermag Tham rasch überschüssige H-Ionen sowohl im Intra- als auch im Extracellulärraum abzufangen und das pH-Optimum wiederherzustellen (29). Gleichzeitig jedoch werden damit die Ionenkonzentrationen auf beiden Seiten der Zellmembran beeinflußt.

Von diesen Überlegungen ausgehend sind spezifische Wirkungen zu erwarten, die die allgemeine Irritabilität betreffen und die durch die iatrogenen Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration hervorgerufen werden können. Als Zentrum der Erregungsleitung und Erregungsverarbeitung ist die Tätigkeit des Gehirnes in besonderem Maße von den Eigenschaften seiner Zellmembranen abhängig, die in grober Vereinfachung am EEG beobachtet werden können.

SCHNEIDER und NOELL (31,39) zeigen, daß normalerweise die Hirndurchblutung stufenlos und mit großer Empfindlichkeit auf Änderungen des pCO_2 im Blut reagiert. Dies gilt jedoch nicht uneingeschränkt für das geschädigte Gehirn. Durch die Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte kommt es zu einer Weitstellung der cerebralen Gefäße und zu einer druckpassiven Durchströmung (HERRMANN und PALLESKE) (18,34,35, 36,37). Wie bereits OPITZ (33), HEITMANN (16), BETZ.(3,4) und PALLESKE (34,35) zeigen konnten, scheint die Durchblutung in erster Linie von Änderungen des extrazellulären pH abzuhängen.

Da Trispuffer durch Abpuffern von H^+-Ionen und durch Anlagern von OH^--Ionen an CO_2 Bikarbonat entstehen läßt, resultieren sowohl eine pH-Anhebung als auch ein Abfall des pCO_2, so daß eine Abnahme der Hirndurchblutung zu erwarten wäre.

Da aber Trispuffer eine spezifische, hemmende Wirkung auf das Atemzentrum hat, die über das hinausgeht, was durch die Senkung des CO_2-Druckes und der dadurch zu erwartenden Reduktion der Hirndurchblutung denkbar ist (29,3o), ist eine wichtige Schaltstelle auf der respiratorischen Seite des Regelkreises der Erhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes betroffen. Die Dämpfung des Atemzentrums bewirkt eine CO_2-Retention, die wiederum einer Minderdurchblutung des Gehirnes entgegen wirken dürfte.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Fragestellung:

1. Welchen Einfluß hat Trispuffer durch die Ionenverschiebung auf das Hirnstrombild?

2. Welchen Einfluß hat Trispuffer durch seine pH-Anhebung, pCO_2-Senkung und Dämpfung des Atemzentrums auf die Durchblutung des Gehirnes?

DIE IN DER LITERATUR BESCHRIEBENEN WIRKUNGEN VON TRIS

Die folgenden Ausführungen beziehen sich im wesentlichen auf die ausführlichen Mitteilungen von G.G.NAHAS (29,3o). Trishydroxymethylaminomethan (TRIS oder THAM) ist in wässriger Lösung eine schwache Base und nimmt Wasserstoffionen auf. Der pH der o,3 M Lösung liegt bei 1o,2. Therapeutisch wird es bei der Behandlung von metabolischen und respiratorischen Acidosen eingesetzt, und um die Effektivität der Arzneimittel mit einem Wirkungsoptimum im alkalischen Bereich zu verbessern.

1. Verteilung und Ausscheidung

Nach 15 Minuten ist die Verteilung von Tris nicht mehr auf den Extrazellulärraum beschränkt und nach 4 bis 5 Stunden ist es im gesamten Körperwasser gelöst. In die Zelle vermag Tris nur in undissoziierter Form einzudringen. Im Liquorraum beträgt die Triskonzentration nur 7 bis 15 % derjenigen im Plasma.

Die Ausscheidung erfolgt renal. Nach 7 Stunden sind 66 % der infundierten Menge im Harn enthalten. Nach 3 Tagen ist Tris vollständig ausgeschieden.

2. Elektrolyte (32)

Tris wirkt auf den tubulären Ionenaustausch im Sinne einer vermehrten Na^+-Ausscheidung. Ferner steigt die K^+-Ausscheidung. Auch die Elimination der Chloride ist erhöht, da ionisiertes Tris zusammen mit Cl^- ausgeschieden wird. Ausgeprägt ist der Kaliumverlust der Zelle in das Interstitium;

aber auch die intrazellulären Konzentrationen von Na^+ und Cl^- sinken.

3. Atmung

Nach R.S. COSBY, D.A. SWAN, M. MAYO, D.L. ROBERTS und T.R. RICHARDSON (8) führt Tris bei Patienten mit alkalischem pH zu Hyperventilation und einem Anstieg des arteriellen pO_2, bei Patienten mit normalem und acidotischem pH zu Hypoventilation, Hypoxie und oft Hypokapnie.

4. Herz und Kreislauf

Auf Tris erfolgt eine leichte Erhöhung der Kontraktionskraft des Myocards. Ferner ergeben sich günstige Wirkungen bei der Defibrillation, auf Einflußstauung und auf pulmonale Hypertension bei Hyperkapnie. Vermutlich durch die Alkalinität kommt es zu einem Spasmus der kleinen Venen (RICHARDS, ROBERTS, LINN, zit. n. NAHAS (29,3o)).

5. Cerebraler Kreislauf und ZNS bei apnoischer Oxygenation

DOS und NAHAS (1o,11,12,2o,3o) stellten an apnoisch oxygenierten Hunden und bei CO_2-Retention fest, daß Tris den Anstieg des Liquordruckes, der durch cerebrale Vasodilatation und durch erhöhten cerebralen Blutdurchfluß bedingt ist, verhindert. Das Elektroencephalogramm zeigt nach diesen Autoren eine "gewisse Verbesserung", die mit einem pH-Anstieg und einem pCO_2-Abfall einhergeht.

S.F. GOTTLIEB und R.V. JAGODZINSKI (15,29,3o) beobachteten, daß Krämpfe, die bei Mäusen durch einen Sauerstoffdruck von 4 atm. erzeugt werden, ausbleiben, wenn die Versuchs-

tiere Tris injiziert bekommen. Der Zusatz von KCL oder NaCL schien diesen Effekt zu mindern. Die antikonvulsive Wirkung ist Natriumbikarbonat in gleicher Dosierung nicht eigen.

6. Beeinflussung von Enzymaktivitäten, Glukosekonzentration, Nebennieren und Schilddrüsenhormonen (29)

MAHLER wies einen Einfluß von Tris auf enzymatische Reaktionen in vitro nach. Er betrachtet ihn auch für Reaktionen in vivo als sehr wahrscheinlich.

Bei einer Dosierung von 4 mM/kg/h tritt ein deutlicher Abfall der Glukosekonzentration ein. Die Nierenschwelle wird für Glukose nicht verändert.

Tris unterdrückt die sympathische Aktivität der Nebenniere bei hyperkapnischer Acidose.

Das Bindungsvermögen der Schilddrüsenhormone an Plasmaproteine wird durch Tris erhöht, ebenso die Ausnutzung der Schilddrüsenhormone.

7. Toxische Wirkungen (n. RICHARDS, ROBERTS, LINN, zit.n. NAHAS (29,3o))

Die LD50 der o,3 M Lösung beträgt bei Ratten und Hunden 27 mM/kg, bei Mäusen 16,6 mM/kg.

Eine Hämolyse findet nicht statt.

An den Infusionsstellen werden Gewebsnekrosen beobachtet.

Eine Dosis von 5 mM/kg in 3o bis 6o Minuten wird gut vertragen, obwohl Atemfrequenz und -tiefe abfallen, der pCO_2 steigt und der pO_2 fällt. 8,8 mM/kg in 6o Minuten führen zu schweren Hypokaliämien, Atemrhythmusstörungen, Erbrechen und Blutdruckabfall bis zu 24 Stunden.

Alle diese unerwünschten Nebenwirkungen ließen sich mit

Ausnahme des Venospasmus durch Elektrolytausgleich und Glukoseinfusion beseitigen.

METHODIK

Wir untersuchten die Veränderungen des pCO_2 und des pH vor und nach Gabe von Tris, einmal unter spontaner Atmung, zum zweiten unter automatischer Beatmung über einen endotrachealen Tubus. In Abhängigkeit von pH und pCO_2 beobachteten wir die Hirndurchblutung und das EEG. Als Ausdruck der Irritabilität der nervösen Strukturen wurde die Latenzzeit zwischen Lichtblitzen und entsprechenden EEG-Veränderungen gewählt und vor und nach Gabe von Trispuffer gemessen.

Die Untersuchungen wurden in zwei Serien durchgeführt. In der ersten Serie wurden 4o Kaninchen periodischen Lichtreizen ausgesetzt und dabei die Latenzzeit zwischen Lichtblitz und EEG-Veränderungen vor und nach Injektion von Trispuffer gewertet.
In der zweiten Serie wurden am narkotisierten Schwein pH, pCO_2, Hirndurchblutung und EEG vor, während und nach Tris-Injektion registriert. Im Schweineversuch mußte auf optische Reizung verzichtet werden.

1. Versuchsserie

Die ausgewachsenen Kaninchen wurden in Holzkästen verbracht, die etwa der Länge und Breite der Tiere entsprachen und eine Aussparung für den Kopf enthielten, in der diese gleichzeitig fixiert wurden. In einem konstanten Abstand von 4o cm wurde eine Lampe aufgestellt, die pro Sekunde zwei Blitze abgab. An der unter Lokalanästhesie freigelegten Schädeldecke wurden beidseits parietal je zwei und in der Sagittalebene eine Nadelelektrode befestigt, über die das EEG ab-

geleitet wurde. Gleichzeitig wurde über eine photoelektrische Zelle jeder Lichtblitz auf dem EEG-Streifen registriert. Über eine Ohrvene wurden jeweils 1o bis 2o ml o,3 molare Trispufferlösung langsam injiziert.

2. Versuchsserie

Die in der 2. Versuchsserie benutzten 8 Schweine wurden in Barbituratnarkose versetzt, tracheotomiert und intubiert. In die großen Beingefäße wurden ein arterieller und ein venöser Katheter eingebracht, die zur arteriellen Blutentnahme für pH- und pCO_2-Bestimmungen und zur intravenösen Tropfinfusion der Pufferlösung dienten. Bei einigen Tieren wurde über den arteriellen Katheter der systolische Blutdruck gemessen. Weiterhin wurde der Schädel an zwei Stellen derart trepaniert, daß zwei Wärmeleitsonden auf je einer etwa pfenniggroßen Durafläche aufgelegt werden konnten, über die die Hirndurchblutung mittels eines Fluvographen nach HENSELE aufgezeichnet wurde. Schließlich wurden auf der Schädeldecke nach Abtragung der ausgedehnten Stirnhöhlen die Elektroden zur EEG-Ableitung angebracht. Die einzelnen Dosen von o,3 molarer Tris-Lösung betrugen jeweils etwa 1oo ml, die gesamte maximale Dosis 5oo - 1ooo ml. Die Versuchstiere wurden zeitweise nach vorheriger Muskelrelaxation automatisch beatmet, um einen direkten Einfluß der Triswirkung auf das Atemzentrum auszuschließen.

ERGEBNISSE

1. Versuchsserie: Einfluß von TRISPUFFER auf die Irritabilität des Kaninchengehirnes

Bei den 4o untersuchten Kaninchen betrug die Grundfrequenz 4-7 Hz bei einer Amplitude zwischen 3o und 18o mV. Die Bereitschaft zur Beantwortung rhythmischer Lichtreize war bei den Tieren unterschiedlich. Ein Teil der Tiere wurde aus dem Versuch herausgenommen, weil eine Lichtreizbeantwortung im EEG nicht zu erkennen war. Bei 24 der 4o Tiere ließ sich durch wiederholte Reizung mit Lichtblitzen eine ausreichende Bahnung erzielen. Die auftretenden "Schleppwellen" waren über mittleren und hinteren Ableitepunkten am deutlichsten und zeigten häufig eine Seitenpräferenz. Die Rhythmusaufbaulatenz betrug o,o2 bis o,8 Sekunden und stellte die Antwort auf den 2. bis 5. Blitz dar (Abb. 1). Häufig kam es nach kurzer Zeit zur Ermüdung des Tieres, so daß die Schleppwellen bereits nach wenigen Blitzen aufhörten und mehr einem Schlaf-EEG Platz machten.

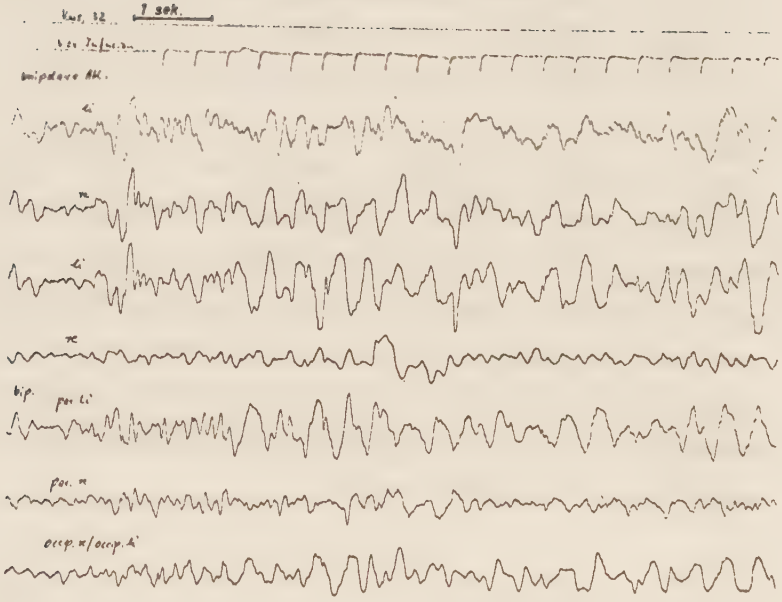

Abb. 1

EEG vor Infusion von o,3 molarer Trispufferinjektion:

1.Zeile: Markierung der Lichtblitze

1.-4. EEG-Ableitung unipolar (gegen eine in der Sagittalebene befestigte EEG-Elektrode) von oben nach unten:

1) links frontal, 2) rechts frontal, 3) links occipital,

4) rechts occipital

bipolar: 5) parietal links, 6) parietal rechts,

7) occipital rechts gegen occipital links

EEG-Reaktion auf den 4. bis 9. und 12. bis 16. Blitz

Einfluß von Trispuffer: (Abb.2)

Nach Infusionen von 1o ml Tris zeigte das Ruhe-EEG bereits teilweise eine leichte Verlangsamung. Eine Tendenz zur Synchronisation war auffällig. Bei rhythmischer Blitzprovokation war die Rhythmusaufbaulatenz verkürzt auf o,o1 bis o,5 Sekunden. Die Schleppwellen zeigten gewöhnlich eine Amplitudenzunahme. Das vor der Infusion zu beobachtende mehr polymorphe Bild der Schlepptätigkeit wechselte einem mehr monomorphem, monofrequenten Wellentyp mit z.T. etwas steilerer Amplitude. Die Schlepptätigkeit hielt durchschnittlich länger an. Bei 4 Tieren, die primär nur eine geringe Antwort auf Lichtblitze zeigten, war die Reizbeantwortung eindeutig und prompt.

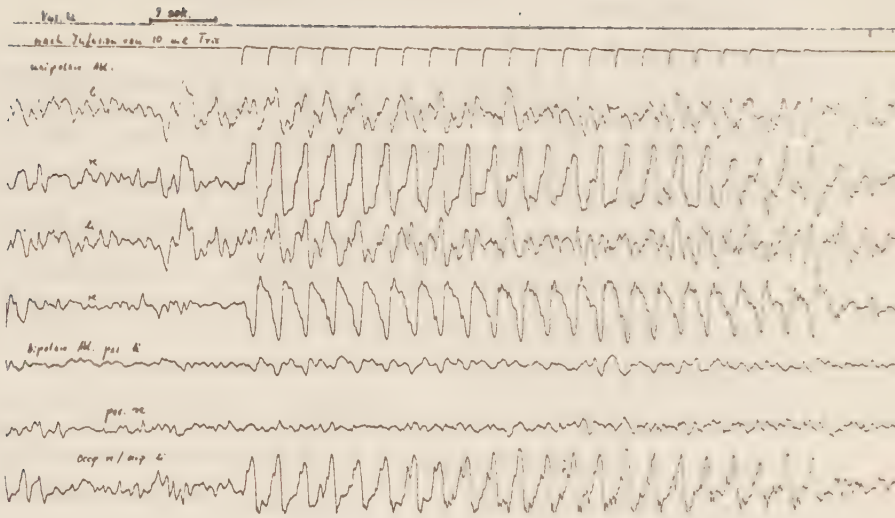

Abb. 2

EEG nach Injektion von 1o ml o,3 molarer Trispufferlösung

Ableitungen wie in Abb. 1

Im EEG vor den Reizen fällt bereits eine Verlangsamung und Tendenz zur Synchronisation auf. Die "Schleppwellen" haben gegenüber dem Vor-EEG eine höhere Amplitude und monomorphes Aussehen. Schleppwellen finden sich nach dem 1. bis nach dem 22., dem letzten Lichtblitz.

2. Versuchsserie: Einfluß von Trispuffer auf die Hirndurchblutung

a) Intubationsnarkose mit N_2O_2-O_2 und unter Spontanatmung

Zu Beginn des Versuches schwankten die Werte des pH durchschnittlich zwischen 7,3 und 7,5, des pCO_2 zwischen 25 und 4o mm Hg und des pO_2 um 1oo bis 15o mm Hg. Bei Infusion von 1oo ml Trislösung kam es sehr rasch zu einer deutlichen Atemdepression, z.T. bis zum respiratorischen Stillstand. Die pCO_2-Werte zeigten zu Beginn zunächst einen geringen Abfall, mit der zunehmenden Atemdepression stiegen sie jedoch z.T. erheblich an (2-15 mm Hg über die Ausgangswerte). Der pH-Wert zeigte in allen Fällen einen raschen Anstieg bis zu Werten von 7,65. Der pO_2 zeigte in der Phase der Atemreduktion gewöhnlich einen leichten Abfall, blieb jedoch in allen Fällen über dem kritischen Wert von 7o mm Hg (Abb. 3).

Die Hirndurchblutung reagierte auf die Trisinfusion bei insgesamt unveränderten Blutdruckwerten mit einem initialen Abfall, stieg dann jedoch mit der oben beschriebenen respiratorisch bedingten CO_2-Erhöhung wieder an und erreichte dabei ein Niveau über dem Ausgangswert. Aus unseren Werten war auch deutlich zu ersehen, daß die Reizschwelle für das Atemzentrum über dem Ausgangshiveau lag (Abb. 4).

Die EEG-Kurven ließen eine allgemeine Verlangsamung mit leicht erhöhter Spannungsproduktion und einer Tendenz zur Synchronisation erkennen. Diese Verlangsamung war durchblutungsunabhängig (Abb. 5,6,7).

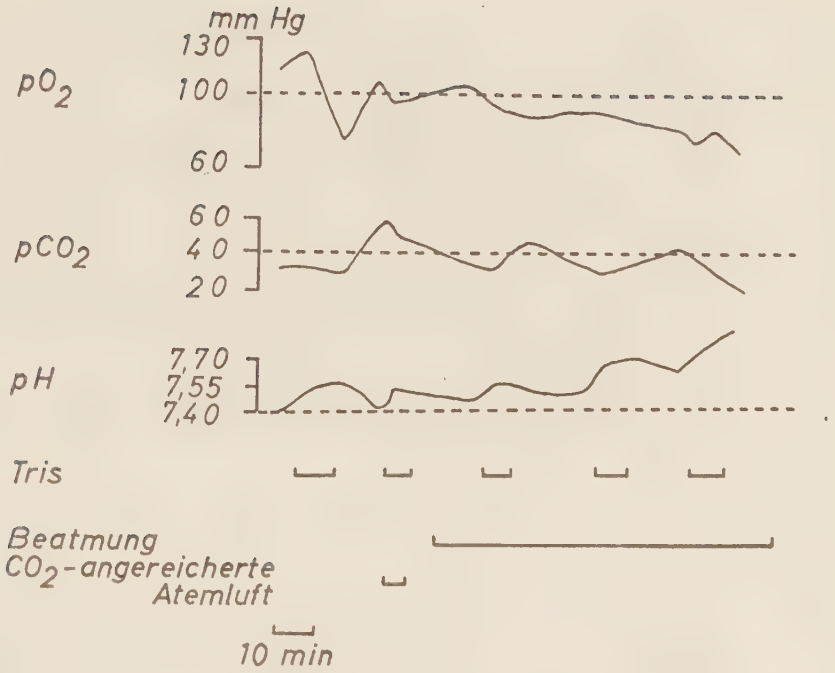

Abb. 3

Darstellung von pO_2, pCO_2, pH unter Tris bei

a) Spontanatmung: Anstieg von pO_2 und pH, Erniedrigung des pCO_2, später auch des pO_2; nach Absetzen von Tris weiterer Abfall von pO_2 bis 7o mm Hg, pCO_2-Anstieg über die Norm, Normalisierung des pH.

b) unter CO_2-Atmung und Tris-Zufuhr kommt es zu einem mäßigen pO_2-Abfall und zu einem Anstieg von pCO_2 und pH.

c) unter Beatmung nach Muskelrelaxation fallen pO_2 und pCO_2 nach Tris ab, das pH steigt.

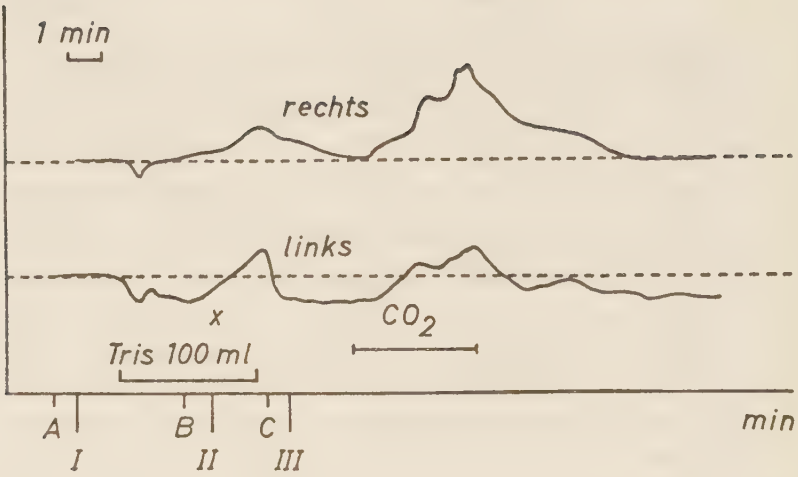

Abb. 4

Verhalten der Hirndurchblutung unter Zufuhr von Trispuffer und CO_2 bei Spontanatmung

x: deutlich verminderter Atemantrieb

A: pCO_2 4o mm Hg, pH 7,5o

B: pCO_2 33 mm Hg, pH 7,58

C: pCO_2 35 mm Hg, pH 7,64

I, II, III EEGs der Abb. 7, 8 und 9

Nach Trispuffer kommt es zu einem prompten Absinken der Hirndurchblutung, dem jedoch rasch gegengesteuert wird. Bei x kommt es zu einer Hemmung des Atemzentrums. Danach steigt die Hirndurchblutung. Mit Wiederbeginn der Atmung, Abfall der Durchblutung. Im Anschluß daran CO_2- Reaktion: Anstieg der Durchblutung: Autoregulation intakt.

Schließlich zeigt die Abbildung den Einfluß CO_2-angereicherter Atemluft: ausgeprägte Durchblutungszunahme, die größenordnungsmäßig deutlich über den Durchblutungsveränderungen liegt, die durch die Trisinduzierten pH- und pCO_2-Veränderungen hervorgerufen werden konnten.

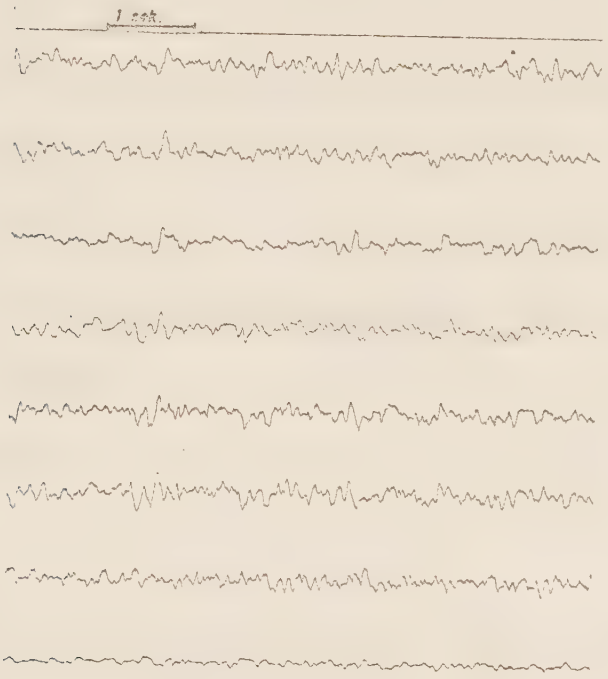

Abb. 5

EEG I (s. Abb.4) vor Tris

pCO_2 4o mm Hg, pH 7,5o, pO_2 115 mm Hg

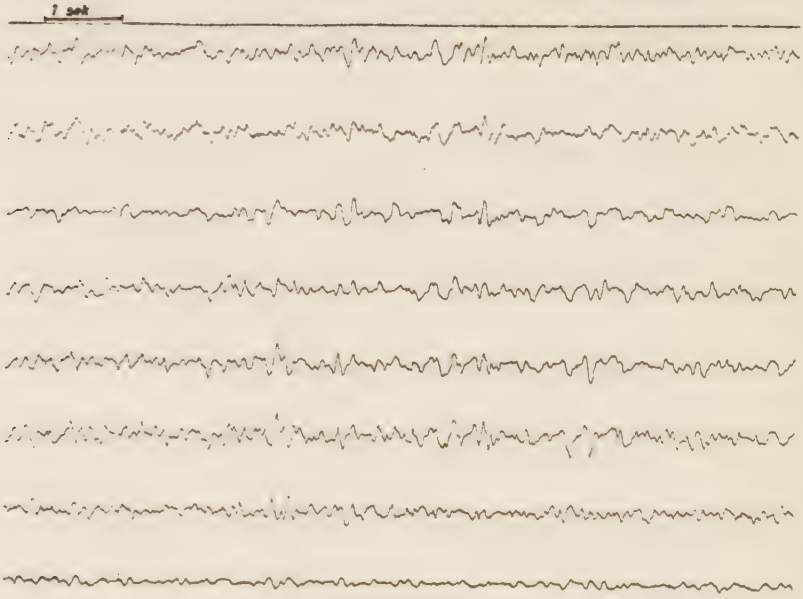

Abb. 6

EEG II (s. Abb.4) während der Verabreichung von Tris

pCO_2 33 mm Hg, pH 7,58, pO_2 118 mm Hg

Im Vergleich zu EEG I (Abb. 5) ist es zu einer deutlichen Verlangsamung, Synchronisation und Amplitudenzunahme gekommen.

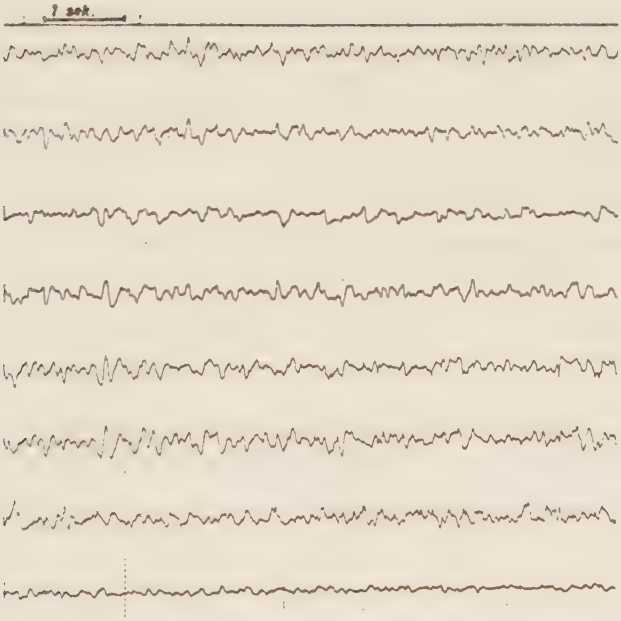

Abb. 7

EEG III (s. Abb.4) nach Absetzen von Tris

pCO_2 35 mm Hg, pH 7,64, pO_2 1o3 mm Hg

Durchblutung entsprechend EEG II

Bei höherem pH leichter Rückgang von Synchronisation und Amplitudenerhöhung.

b)Intubationsnarkose mit N_2O-O_2, Relaxation und künstlicher Beatmung

Bei Beatmung der Tiere zeigte das pH einen deutlichen Anstieg auf Werte bis 7,7; korrespondierend dazu fiel der pCO_2 z.T. erheblich ab auf Werte zwischen 2o und 3o mm Hg. Das pO_2 blieb unverändert. Die schon bei Spontanatmung beobachtete Minderung der Hirndurchblutung war ausgeprägter und hielt bis zu 2o Minuten an. Dann kam es jedoch trotz des konstant niedrigen pCO_2 zu einer allmählichen Steigerung der Hirndurchblutung bis hin zu den Ausgangswerten (Abb. 8,9).

Das EEG zeigte auch in dieser Versuchsserie gewöhnlich eine Verlangsamung, die z.T. ausgeprägter war als bei Spontanatmung (Abb. 1o, 11, 12).

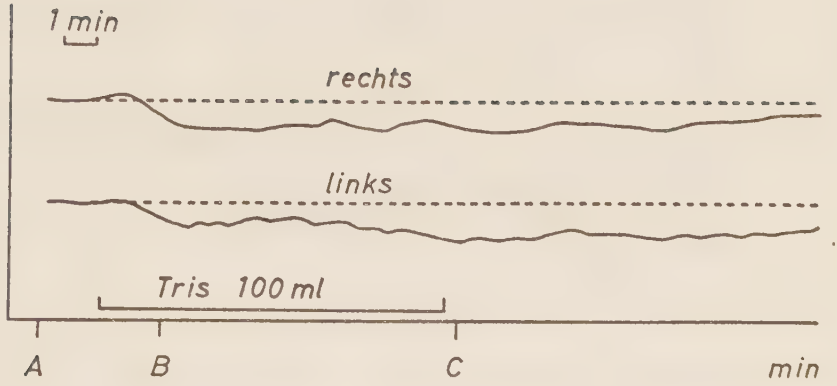

Abb. 8

Verhalten der Hirndurchblutung unter Tris bei künstlicher Beatmung

A: pCO_2 34 mm Hg, pH 7,52

B: pCO_2 29 mm Hg, pH 7,66

C: pCO_2 34 mm Hg, pH 7,71

Die Hirndurchblutung fällt bei pCO_2-Abfall und pH-Anstieg ab, kehrt jedoch bei Wiedererreichen des Ausgangs-pCO_2 nicht zum ursprünglichen Niveau zurück.

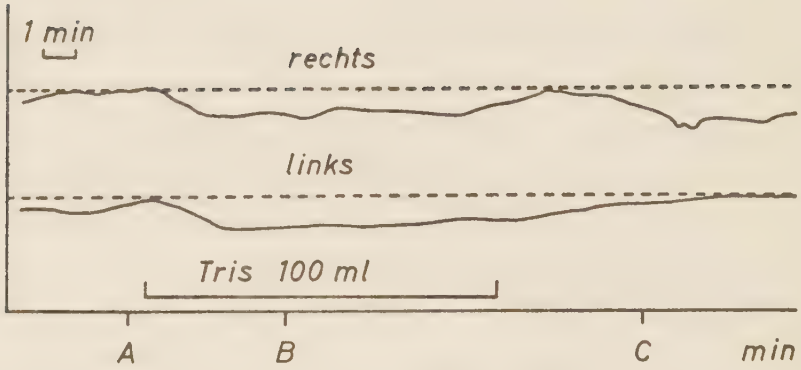

Abb. 9

Verhalten der Hirndurchblutung bei Gabe von Trispuffer unter künstlicher Beatmung

A: pCO_2 36 mm Hg, pH 7,46

B: pCO_2 31 mm Hg, pH 7,57

C: pCO_2 47 mm Hg, pH 7,5o

Die Hirndurchblutung fällt mit dem pCO_2-Abfall und dem pH-Anstieg, ist bei C nach Beendigung der Triszufuhr unter gleichzeitigem pCO_2- Anstieg und pH-Abfall in der linken Hemisphäre zur Norm zurückgekehrt. Die Durchblutung ist bei C jedoch trotz des über dem Ausgangsniveau liegenden pCO_2-Wertes nicht besser als bei A.

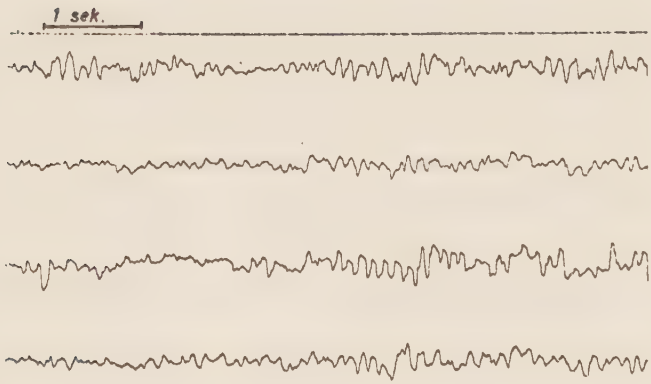

Abb. 1o

EEG vor Trisinfusion

pCO_2 32 mm Hg, pH 7,41

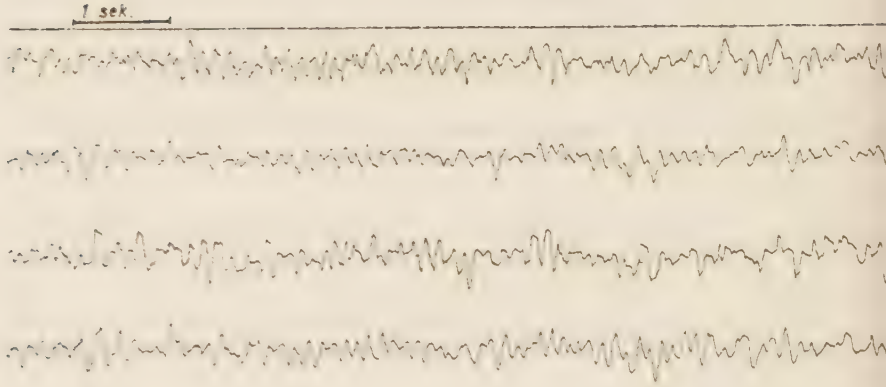

Abb. 11

EEG während Trisinfusion

pCO_2 33 mm Hg, pH 7,56; nach Absinken der Durchblutung

Gegenüber dem Vor-EEG (Abb.1o) Verlangsamung, Synchronisation und Amplitudenzunahme

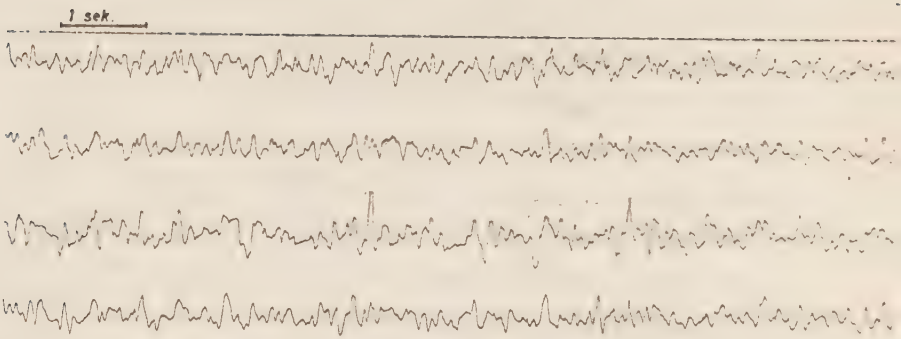

Abb. 12

EEG nach Beendigung der Trisinfusion

pCO_2 29 mm Hg, pH 7,4o; Durchblutung wie bei Abb.1o

Weitere Zunahme von Synchronisation und Amplitudenhöhe

DISKUSSION

Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes beeinflussen Hirndurchblutung und hirnelektrische Aktivität. Die Schlüsselstellung kommt dabei dem CO_2 zu, das unter physiologischen Bedingungen die Hirndurchblutung reguliert (31,39) und z.B. bei Senkung des pCO_2 während Hyperventilation zu einer Synchronisation des Hirnstrombildes führt. Neuere Ergebnisse haben gezeigt, daß der zerebro-vaskuläre Widerstand wahrscheinlich von Änderungen des extrazellulären pH abhängt (23,24,26). Aber auch bei Änderungen des inneren Milieus durch Bikarbonat und HCl kommt es zu einer flüchtigen zerebralen Durchblutungszunahme. Die zunächst unerwartete Wirkung einer Mehrdurchblutung nach Gabe von Natriumbikarbonat konnten HEUSER und BETZ (19) aufklären. Die Autoren registrierten die kortikale Durchblutung, das kortikale pH und pCO_2, den endexspiratorischen CO_2-Gehalt, Blutdruck und arteriellen pH. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß sofort nach Injektion von Natriumbikarbonat das kortikale pH fällt und der pCO_2 ansteigt, beides gleichzeitig zusammen mit einer Mehrdurchblutung des Gehirnes. Auch bei Gabe von HCl steigt der kortikale pCO_2 und damit ebenfalls die Durchblutung. Beide Reaktionen werden über die Atmung schnell ausgeglichen.

Aus den Untersuchungen geht also hervor, daß:

1) bei metabolischen Acidosen und Alkalosen die Durchblutungsreaktion auf dem cerebralen Cortex mit großer Geschwindigkeit ablaufen und daß für die schnelle Kompensation die schnelle Veränderung des Atemantriebes verantwortlich ist,

2) dem kortikalen pCO_2 bzw. dem kortikalen pH eine entscheidende Rolle bei der Gefäßweitenregelung auf dem cerebralen Cortex zugeordnet werden kann.

Die "paradoxen shifts" der H^+-Ionen-Konzentrationen in Blut und Gewebe lassen sich durch die verschiedene Diffusionsgeschwindigkeit von CO_2, H^+-Ionen und Bikarbonationen aus den Gefäßen in das Hirngewebe erklären. Bei Bikarbonatinjektion resultiert eine CO_2-Erhöhung im Blut, das Gas diffundiert schnell in das Gewebe und verursacht dort eine Acidose, während die langsamer diffundierende Base für die alkalische Reaktion des Blutes verantwortlich ist. Mit der kortikalen, extrazellulär gemessenen Acidose ist eine Erniedrigung des kortikalen Gefäßwiderstandes verbunden. Auch HCl als nichtflüchtige Säure treibt CO_2 aus dem Blut. Es kommt zur gleichen Reaktion wie vorher beschrieben.

Im Gegensatz zu Natriumbikarbonat reagiert Tham in erster Linie mit der freien Kohlensäure des Blutes:
$R\text{-}NH_2 + H_2CO_3 \rightleftharpoons R\text{-}NH_3^+ + HCO_3^-$, d,h.: durch das Abpuffern saurer Valenzen wird Bikarbonat gebildet, der arterielle pCO_2 fällt.

Entsprechend dem von BETZ und HEUSER aufgeklärten Reaktionsmechanismus der pialen Gefäße bei Natriumbikar-

bonatinjektionen kommt es bedingt durch den Abfall des pCO_2 nach Tris-Infusion zu einer cerebralen Durchblutungsabnahme und einer Atemdepression. Im Gefolge der Atemdepression stieg der pCO_2 weit über den Ausgangswert an. Das spricht dafür, daß die Reizschwelle für den Atemantrieb heraufgesetzt ist. Die Versuche erlauben jedoch keine Aussage über den Wirkungsmechanismus von Tris auf das Atemzentrum. Mit dem pCO_2-Anstieg war ein Anstieg der Hirndurchblutung verbunden.

SEVERINGHAUS, LASSEN (4o,41,42) u.a. postulieren, daß die cerebrale Durchblutung über die Veränderung des extrazellulären bzw. Liquor-pH reguliert wird. Die von uns bei künstlicher Beatmung gemessenen Werte scheinen diese These zu stützen, denn es war auffallend, daß bei künstlicher Beatmung die Hirndurchblutung mit dem leichten pCO_2-Anstieg nach beendeter Trisinfusion nicht parallel anstieg. Das läßt vermuten, daß die stärkere Durchblutungszunahme bei Atemdepression nicht allein durch den pCO_2-Anstieg bedingt ist, sondern wahrscheinlich auch Folge einer beginnenden Hypoxie des Gehirnes ist. Die starke Reaktion der cerebralen und spinalen Durchblutung auf O_2-Mangel und auf Unterbrechung der Zirkulation und einer damit verbundenen Gewebsacidose ist insbesondere durch BETZ (3,4), PALLESKE (34) u.a. aufgezeigt worden. Das Verhalten der Zirkulation bei künstlicher Beatmung zeigt ebenfalls eher eine Korrelation zur pH-Änderung. Da wir jedoch nur den intravasalen, nicht jedoch den Liquor-pH erfaßt haben, ist eine sichere Aussage über die Wirkungsweise nicht möglich. Da jedoch Trispuffer

nach den Untersuchungen von NAHAS (1o,11,12,29) zu 3o % intrazellulär wirkt, ist zu diskutieren, ob nicht auch von der intrazellulären pH-Verschiebung ein Einfluß auf die Durchblutung ausgeht.

Die Pathogenese der EEG-Veränderungen unter Hyperventilation wurde von vielen Autoren eingehend untersucht. Danach besteht weitgehende Einigkeit darüber, daß während Hyperventilation als Folge des vermehrt abgerauchten CO_2 eine Vasokonstriktion auftritt, auf die subjektive Erscheinungen und EEG-Veränderungen zu beziehen sind (zit.n. SCHEFFNER). Nach GIBBS und Mitarbeiter (13) soll die Vasokonstriktion das Auswaschen von CO_2 aus dem Hirn verhindern. In der Schnelligkeit des Auftretens langsamer Wellen bei HV sehen die Autoren einen Index für die Bereitschaft der cerebralen Gefäße, sich bei fallendem pCO_2 zu kontrahieren. DARROW und PATTMAN (9) führen die EEG-Veränderungen bei Hyperventilation auf eine Reduktion der vagalen, cholinergischen, vasodilatorischen Impulse zurück, wenn das Acethylcholin durch Cholinesterase bei Hypokapnie zerstört wird. Nach MEYER und Mitarbeiter (23,24,25,26), GOTOH (14) sind die EEG-Veränderungen Folgen der cerebralen Hypoxie (zit.n. SCHEFFNER).

Auch die direkte Wirkung veränderter Blutgaswerte auf die zentralnervösen Strukturen wurde eingehend untersucht. So wird die Aktivität der Formatio reticularis unter anderem durch den Blut-pCO_2-Spiegel aufrecht erhalten. Hypokapnie vermindert die Aktivität der aszendierenden aktivierenden Reticularisformation. Das pCO_2 wirkt auf die

thalamischen intralaminären Kerne und das diencephale Aktivierungssystem. Die Ähnlichkeit der rhythmischen, amplitudenhohen, langsamen Wellen bei Hyperventilation und bei der recruiting response läßt vermuten, daß das diffuse thalamische Projektionssystem an der Entstehung der HV-Veränderung beteiligt ist. Der Einfluß subkorti - kaler Strukturen wird auch dadurch deutlich, daß am isolierten Cortex bei gleicher Reizintensität die HV-Reaktion fehlt (zit.n. SCHEFFNER, SHERWIN)(13,43).
Die Veränderungen des Hirnstrombildes bei Tris sind wie bei der HV-Reaktion durch Synchronisation und erhöhte Irritabilität gekennzeichnet. Sie sind nicht korrelierbar mit der kortikalen Durchblutung, besser mit den Veränderungen des pCO_2. Es ist zu diskutieren, wieweit die EEG-Veränderungen auf intrazelluläre Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes durch Tris zurückzuführen sind. Da sie durchblutungsunabhängig sind, sind sie am ehesten durch eine direkte Wirkung auf zentralnervöse Substanzen selbst zu erklären.

Bei der klinischen Anwendung sollte berücksichtigt werden, daß das Anfallsrisiko bei entsprechend gefährdeten Patienten vergrößert ist, so daß in diesen Fällen eine Anfallsprophylaxe angezeigt erscheint. Sofern die Durchblutungsminderung über die Atmung kompensiert wird, stellt sie keine besondere Gefährdung für den Patienten dar. Besondere Vorsicht ist jedoch bei muskelrelaxierten, künstlich beatmeten Patienten geboten, da dann die Hirndurchblutung über die Infusionsdauer hinaus erniedrigt ist.
Diese Durchblutungsminderung ist im Normalfall keine

ernsthafte Gefährdung, da die CO_2-bedingten Durchblutungsveränderungen die Tris-bedingten deutlich übersteigen. Bei der Abwägung der therapeutischen Risiken darf im Normalfall die Durchblutungsminderung gegenüber den Gefahren der Acidose vernachlässigt werden. Bei schon zuvor bestehender Hirndurchblutungsstörung ist an eine weitere Verschlechterung durch Tris zu denken.

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend darf festgestellt werden:

1) Trispuffer führt zu folgenden EEG-Veränderungen: Synchronisation, Erniedrigung der Reizschwelle, wodurch eine Verstärkung einer bestehenden Anfallsgefährdung denkbar wäre.

2) Die Hirndurchblutung wird am curarisierten und künstlich beatmeten Tier über die Infusionsdauer anhaltend herabgesetzt. Am spontan atmenden Tier ist die Durchblutungsminderung in der Regel von kurzer Dauer und wird rasch über die Beeinflussung des Atemzentrums kompensiert.

SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

1. ANDREAS, K. und FELLER, K.: Die Wirkung von Trishydroxmethylaminomethan und einiger anderer Puffersubstanzen auf den Gasstoffwechsel der narkotisierten Ratte Med.exp. 9 (1963) 289-294

2. BEAN, J.W.: Tris buffer, CO_2 and sympathoadrenal system in reaction to O_2 at high pressure Amer.J.Physiol. 2o1 (1961) 737-739

3. BETZ, E., HEUSER, D.: Cerebral cortical blood flow during changes of acidbase equilibrium of the brain J.Appl.Physiol. 23 (1967) 726-733

4. BETZ, E., KOZAK, R.: Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration der Gehirnrinde auf die Regulation der corticalen Durchblutung Pflügers Arch.ges.Physiol. 293 (1967) 56-67

5. BRINKMAN, G.L.: The use of Tham to prevent Hyperventilation and acidosis while breathing carbon dioxide Amer.J.med.Sci. 239 (196o) 728-731

6. BRINKMAN, G.L., REMP, D.G. and PRIEST, E.M.: The treatment of respiratory acidosis with Tham Amer.J.med.Sci. 239 (196o) 341-346

7. BROWN, E.S., BENNET, NAHAS, G.G.: Effects of Tham during CO_2 breathing in man: ventilation and CO_2-exchange Physiologist 2:3, 18 (Abst.)(1959)

8. RICHARD, S., COSBY, M.D., DAVID, A., SWAN,M.D., MAYO, M., DAVID,L., ROBERTS and RICHARDSON, T.R.: Respiratory effects of Tris (THAM) in acidosis and alkalosis Clin.Pharmacol.The. 5 (1963) 185-192

9. DARROW, PATHMAN: Relation of heart rate to slow waves in the EEG during overventilation Amer.J.Physiol. 14o (1944) 583-588

1o. DOS, S.J. and NAHAS, G.G.: The effect of acidosis on cerebrospinal fluid (CSF) and its correction by Tham Fed.Proc. 19:38o (Abst.)(196o)

11. DOS, S.J., NAHAS, G.G. and PAPPER, E.M.: Experimental correction of hypercapnic intracranial hypertension Anesthesiology 23:46-5o (1962)

12. DOS, S.J., RANDOLPH, W.A., JACOBSON, J.Y., NAHAS, G.G. and PAPPER, E.M.: Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol on intracranial hypertension Ann.N.Y.Acad.Sc. 92:64o-651 (1961)

13. GIBBS, E.L., GIBBS, F.A., LENNOX, W.G., NIMS, L.F.: Regulation of cerebral carbon dioxide Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 47 (1942) 879-889

14. GOTOH, F., MEYER, J.S., TAKAGI, Y.: Cerebral effects of hyperventilation in man Arch.Neurol.(Chic.) 12 (1965) 41o-423

15. GOTTLIEB, F., SHELDON and JAGODZINSKI, R.V.: Role of Tham in protecting mice against convulsive episodes caused by exposure to oxygen under high pressure Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 112 (1963) 427-43o

16. HEITMANN, R.: pH der Gehirnrinde vom Kaninchen in situ während totaler Ischämie, reiner Anoxie und in Erholung Inaugural-Dissertation, Kiel 1953/54

17. HENSCHLER, D.: Trispuffer (THAM) als Therapeutikum Dtsch.med.Wschr. 88 (1963) 1328-1331

18. HERRMANN, H.D., PALLESKE, H.: Veränderungen der Hirndurchblutung nach Hirnoperationen Acta neurochir.(Wien)XVI (1967) 129-136

19. HEUSER, D., BETZ, E.: Die zeitlichen Änderungen des Gehirndurchblutung bei Alkalose und Acidose des Blutes im akuten Experiment Pharmakol.lok.Gehirndurchblutung, Internat.Symp.in Bonn 1968 Banaschewsky-Verlag, München (1969) 82-87

2o. KETTLER, D., SONNTAG, H.: Apnoische Oxygenation unter Verwendung von Trispuffer während Bronchographie Anaesthesist 2o.Jg., 3.Heft (1971) 94-98

21. KJÄLLQUIST, Å., SIESJÖ, B.K., ZWETNOW, N.: Variation of extracellular fluid pH: effect on CBF Scand.J.Lab.& Clin.Invest. (1968) Suppl. 1o2 VIII:II

22. LIGOU, J.-C., NAHAS, G.G.: Effects of THAM on metabolic acidosis induced by lactic acid infusion
Physiologist 2 (1959) 77

23. MEYER, J.S., GASTAUT, H.: Cerebral anoxia and the electroencephalogram
Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A. (1961)

24. MEYER, J.S., GOTOH, F.: Metabolic and electroencephalographic effects of hyperventilation. Experimental studies of brain oxygen and carbon dioxide tension, pH, EEG and blood flow during hyperventilation
AMA.Arch.Neurol.(Chic.) 3(1960) 539-552

25. MEYER, J.S., GOTOH, F. and TAZAKY, Y.: CO_2 narcosis
Neurology (Minneap.) II: 524-537 (1961)

26. MEYER, J.S., GOTOH, F., TAZAKY, Y., HAMAGUCHI, K., ISHAKAWA, S., NONAILHAT, F., SYMON, L.: Regional cerebral blood flow and metabolisme in vivo
Arch.Neurol.(Chic.) Vol. 7 (1962) 560-581

27. MOORE, F.D.: Tris buffer, mannitol and low viscous dextran: three new solutions for old problems
Surg.Clin.Amer. 43 (1963) 577-596

28. MÜLLER-PLATHE, O.: Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Acidosebehandlung
Münch.Med.Wschr. 12 (1965)583-589

29. NAHAS, G.G.: The pharmacology of tris (hydroxymethyl)aminomethane (THAM)
Pharmakol.Rev. 14 (1962)447-472

30. NAHAS, G.G. and LUMPKIN, W.L.: The effects of THAM on the ventilation of the resting dog
Physiologist 2: 3,87 (Abst.)(1959)

31. NOELL, W., SCHNEIDER, M.: Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirnes IV.Mitteilung: Die Rolle der Kohlensäure
Pflügers Arch.ges.Physiol. 247 (1944) 512-527

32. OMACHI, A., MACEY, R.J. and WALDECK, J.G.: Permeability of cell membranes to amine buffers an their effects of electrolyte transport
Ann.N.Y.Acad.Sci. 92 (1961) 478-486

33. OPITZ, E.: Über akute Hypoxie
Ergebn.Physiol. 44 (1941) 315-424

34. PALLESKE, H.: Die Rückenmarksdurchblutung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen
Habil.-Schrift Neurochir.Klinik Homburg/Saar (1968)

35. PALLESKE, H.: Experimental investigations on the regulation of the blood circulation of the spinal cord
Acta Neurochir.(Wien) 19 (1968) 217-232

36. PALLESKE, H., HERMANN, H.-D.: Untersuchungen zur Regulation der Hirndurchblutung im Hirnödem
Ärztl.Forsch. Sonderband Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung
Banaschewsky-Verlag, München (1969) 54-59

37. PALLESKE, H., HERMANN, H.-D.: Experimental investigations on the regulation of the blood flow of the spinal cord
Comperative study of the cerebral and spinal cordblood flow with heat clearance probes in pigs
Acta Neurochir.(Wien) 19 (1968) 73-8o

38. SCHEFFNER, D.: Veränderungen des EEG unter Hyperventilation bei gesunden Kindern - Beziehungen zwischen EEG und Säure-Basen-Haushalt
Habilitationsschrift aus der Universitätskinderklinik Homburg/Saar (1967)

39. SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie des Gehirn-Kreislaufes
Acta Neurochir.Suppl. 7 (1961) 34-5o

4o. SEVERINGHAUS, J.W.: Outline of H^+-blood flow relationships in brain *
Scand.J.Lab.& Clin.Invest. (1968) Suppl. 1o2, VIII:K

---

*: In der Publikation werden keine Seitenzahlen aufgeführt. Die Beiträge sind durch römische Zahlen und Buchstaben gekennzeichnet.

41. SEVERINGHAUS, J.W., LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow control by arterial and not by tissue pCO_2 after step hypocapnia Scand.J.Lab.& Clin.Invest. (1968) Suppl. 1o2, VII:B *

42. SEVERINGHAUS, J.W., SHAMAY, C.: Carbonic acidosis and cerebral vasodilatation after Diamox Scand.J.Lab.& Clin. Invest. (1968) Suppl. 1o2, I:E *

43. SHERWIN, M.: Differential effects of hyperventilation on the excitability of intact and isolated cortex Electroenceph.clin.Neurophysiol. 18 (1965) 599-6o7

44. TARAIL, R., BENNETT, T.E., BROWN, E.S. et al: Effects of THAM during CO_2 breathing in man: metabolic and toxic effects Physiologist 2 (1959) 114

45. TZONOS, T.: Untersuchungen über das Hirnödem und seine Beeinflußbarkeit im Tierversuch Sonderdruck Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor und Nervensystem Sympos. 1967 Neurol.Klin.KH Nordwest, Frankf. Thieme-Verl. (1967) 248-257

46. TZONOS, T.: Der Einfluß von niedermolekularem Dextran mit Sorbit und Trispuffer auf das experimentelle Hirnödem nach Mikroembolie Acta Neurochir.(Wien) 16 (1967) 161-162

47. ZIMMERMANN, W.E.: Trispuffer in klinischer Anwendung Dtsch.med.Wschr. 88.Jg. 26 (1963) 13o5-1317

48. ZIMMERMANN, W.E.: Hypoxie und Gewebsstoffwechsel Anaesthesist 13 (1964) 122-127

---

*: In der Publikation werden keine Seitenzahlen aufgeführt. Die Beiträge sind durch römische Zahlen und Buchstaben gekennzeichnet.

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. H. PALLESKE für die mir bei der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit geleistete Hilfe und für die Überlassung von Versuchstieren, Untersuchungsgeräten und Material.

L E B E N S L A U F

Am 2.6.1946 wurde ich als Sohn der Eheleute Ernst Jungmann und Agnes geb. Paulus in Hüttersdorf/Saar geboren. Die kath.Volksschule in Hüttersdorf besuchte ich von 1952 bis 1956; danach besuchte ich von 1956 bis 1965 das Staatl. Realgymnasium in Dillingen/Saar. Nach Ablegung der Reifeprüfung begann ich im Sommersemester 1965 das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes.

Das Vorphysikum legte ich nach dem 2. vorklinischen Semester ab, das Physikum nach dem 5. vorklinischen Semester. Das klinische Studium erfolgte in Hamburg (Wintersemester 1967/68), Mainz (Sommersemester 1968) und in Homburg/Saar (Wintersemester 1968/69 bis Sommersemester 197o) und endete mit dem Med. Staatsexamen Mitte Dezember 197o. Zusätzlich legte ich am 26.7.1972 das ECFMG-Examen (Educational Council for Foreign Medical Graduates) ab, das zur Ausübung der "Intern"-Tätigkeit an amerikanischen Krankenhäusern berechtigt.

Die Ableistung der Medizinalassistententätigkeit erfolgte von Januar 1971 bis Juni 1971 in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ottweiler (Chefarzt Dr.F.Kordowich) und in der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Neunkirchen (Chefarzt Hoffsten). Nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit bin ich bis zum jetzigen Zeitpunkt als Assistent weiterhin in der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Neunkirchen tätig.